I. c/ La communication intercellulaire

La cellule qui envoie le signal (1er message ou ligand) est dite C émettrice, et la cellule qui le reçoit est dite C cible = C réceptrice. Ce message (molécule de signalisation) est reconnu par des récepteurs spécifiques (protéines ou glycoprotéines) classées en 2 grands types : - les récepteurs intracellulaires
- les récepteurs membranaires

A/ les molécules de signalisation :
- sont produites par les cellules émettrices
- la plupart sont libérées par exocytose (ex : ACh, GABA, Noradrénaline, Ad[illegible] Vasopressine, Insuline ...)
- certaines quittent les C émettrices par diffusion simple (ex : NO, CO, hormones stéroïdes).
- D'autres sont exposées à la surface (motifs glucidique, sélectines).

Classification des molécules signal
* selon leur nature chimique
→ Molécules liposolubles → Acides gras
→ Gaz
→ St[illegible]
→ Molécules hydrosolubles : → acides aminés
↳ dérivés d'acide aminés
↳ protéines Insuline peptides
(FSH, LH, ACTH) glycoprotéines Glu[illegible]

a.a = glycine, glutamate
dérivés d'A.A = Dopamine / Tyrosine
Adr. NA
(glut) GABA

- Selon leur fonction :

Neurotransmetteurs : Ach, Adrenaline, Noradrenaline, Dopamine, Glycine, Glutamate, GABA...

hormones : Insuline, Glucagon, ACTH, FSH, LH, TSH.

facteurs de croissance : NGF, EGF, PDG

molécules récepteurs intra ¢ :
signal trouvé dans le noyau ou dans le cytoplasme.
surs ligands spécifiques ; hormons stéroïds ; hormons thyroïdiens, Vit D.
molécules liposoluble) rejoignant ¢ cible par diffusion simple.

Diagramme : ① diffusion simple → ② récepteur intra ¢ → ③ → ④ → régulation de l'expression des gens ↓ formation de protéins du métabolisme spécifique ⇓ Réponse ¢

*

B/

-

(C) - Les recepteurs membranaires
+ sont des protéines ou glycoprotéines Transmembranaires.
+ leurs ligands : signaux hydrosoluble
→ NeuroTransmetteurs : Ach, Noradrenaline GABA, Glycine, Adrenaline, Dopamine
→ hormones : Insuline, Glucagon, Ac [illegible], LH FSH, TSH.
→ facteurs de croissance : NGF, EGF, PDGF
leur classification : → recepteurs GPCR
→ recepteurs enzymes-catalytiques
→ recepteurs canaux ioniques ligand [illegible]

1/ les GPCR :
ne peuvent donner de réponse au signal qu'en présence de la protéine G
leur ligands : glucagon, Ach, Adrenaline Vasopressine, les ions, photons

structure chimique :
+ les GPCR sont des glycoprotéines à 7 domaines Transmembranaires
+ extrémité NH2 glycosylé extracellulaire de longueur variable.
+ extrémité COOH intracellulaire.

∴ Ils différent par la longueur de l'extrémité NH_2 ! (schéma 22) variabl selon la taille du ligand

Mode d'activation des protéines G :
(Schéma 23 p. 87)

la protéine G hétérotrimérique formée de 3 sous-unités différents α, β, γ

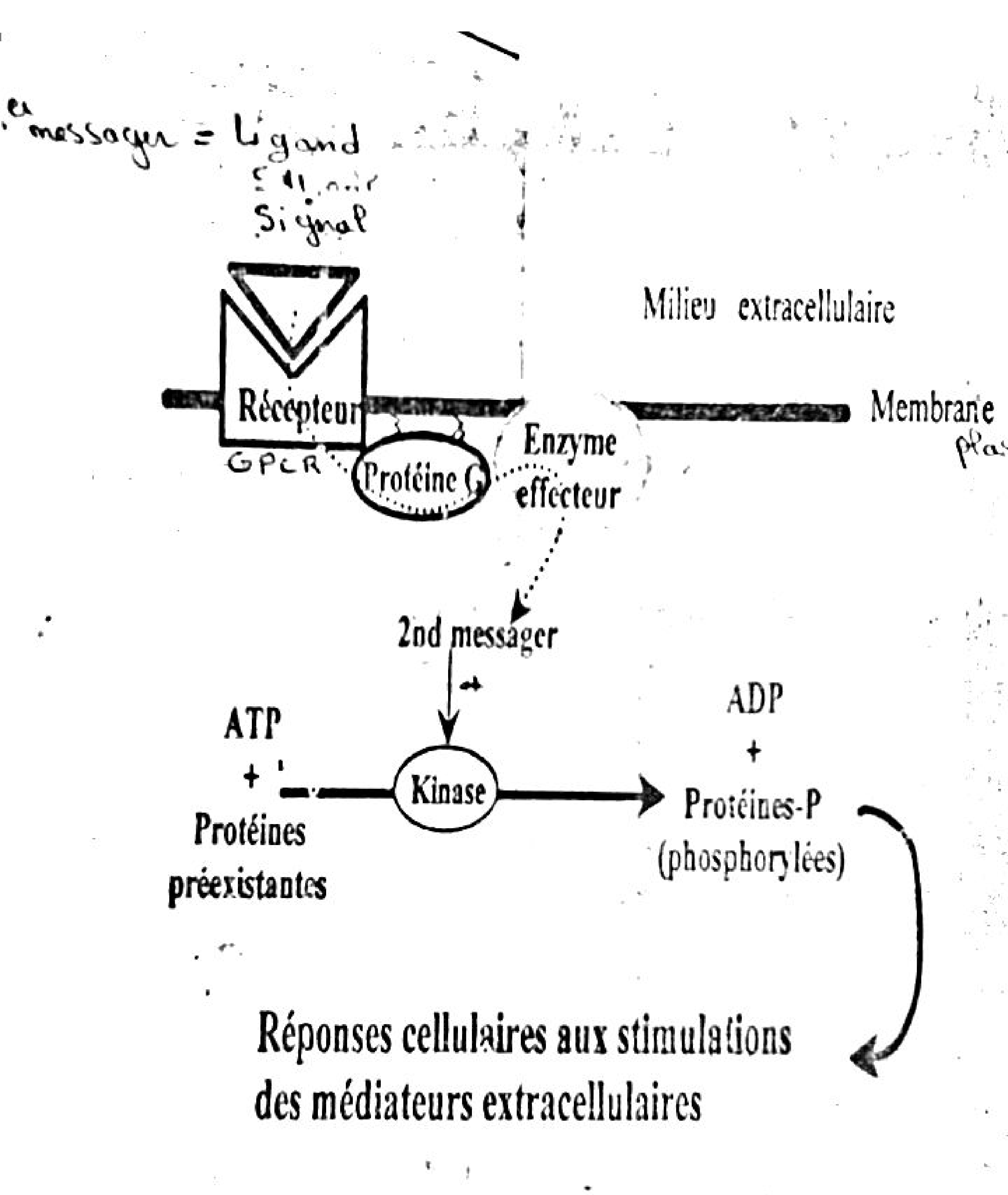
protéine G → à l'état inactif → Gα GDP
→ à l'état actif → Gα GTP

Rq - il existe 3 types de Gα → Gα s / → Gα q / → Gα i

Gα S (stimulatrice) → stimule l'adenyl cyclase
→ elle est inhibée par la toxine du choléra.

exp : Mode d'activation des GPCR par l'adrénaline au niveau de la cellule musculaire squelettique selon la voie adenyl-cyclase (effecteur Ire)

[schéma 24 p. 86]



messager = Ligand
Signal
Milieu extracellulaire
Récepteur
Membrane
GPCR
Protéine G
Enzyme
effecteur
2nd messager
ATP
+
Protéines
préexistantes
Kinase
ADP
+
Protéines-P
(phosphorylées)
Réponses cellulaires aux stimulations
des médiateurs extracellulaires

Adrénaline ou Glucagon (Ligand 1er message)

↓

Recepteur GPCR spécifique

↓

Activation de la proteine Gαs GTP.

↓

Activation de l'adenyl-cyclase (effecteur I^{aire})

⇓

production d'AMPc (2ème messager)

↓

Activation des proteines kinases a (effecteur II)

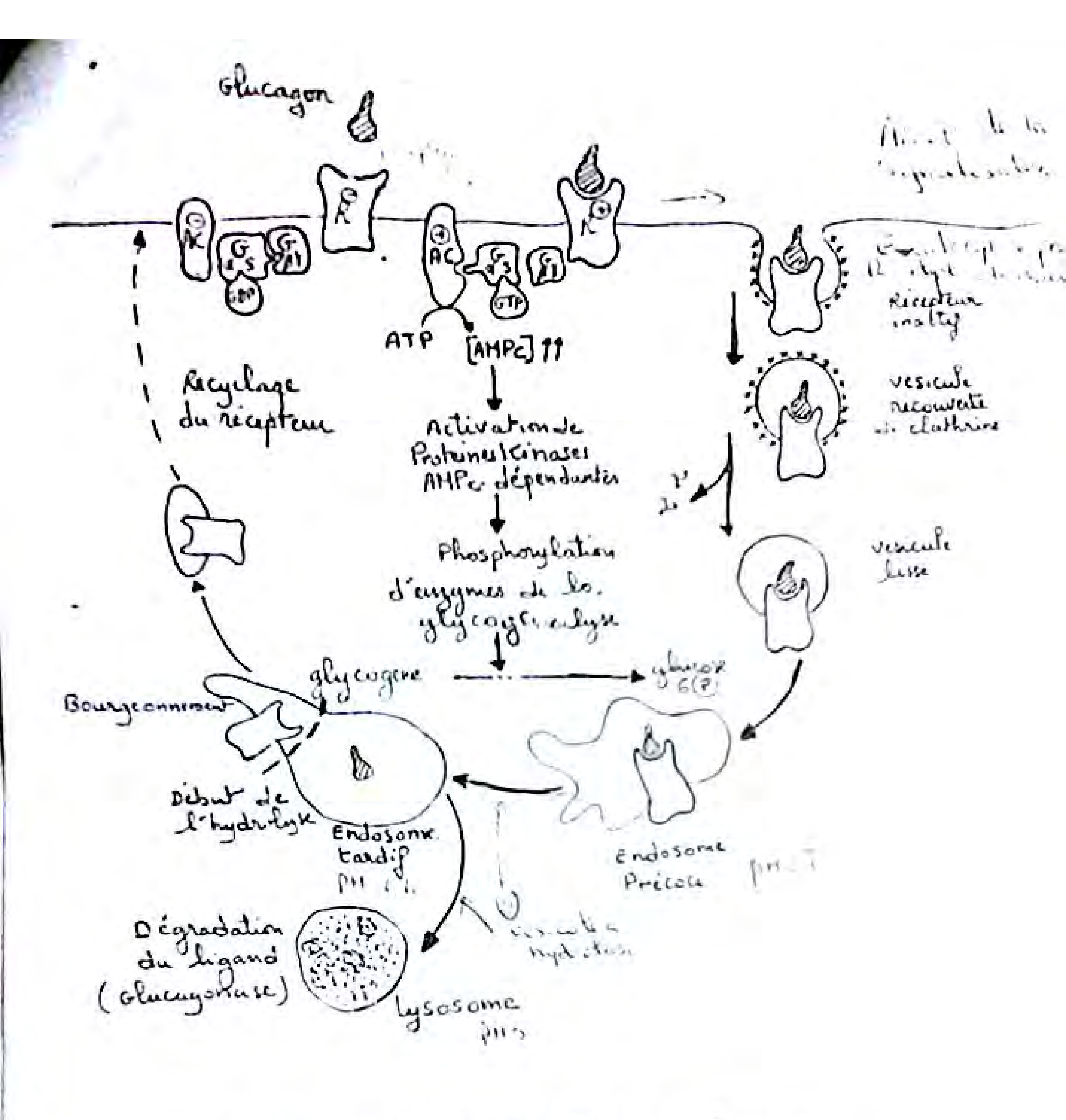
↓

phosphorylation des proteins enzymes du métabolisme du glucose

↓

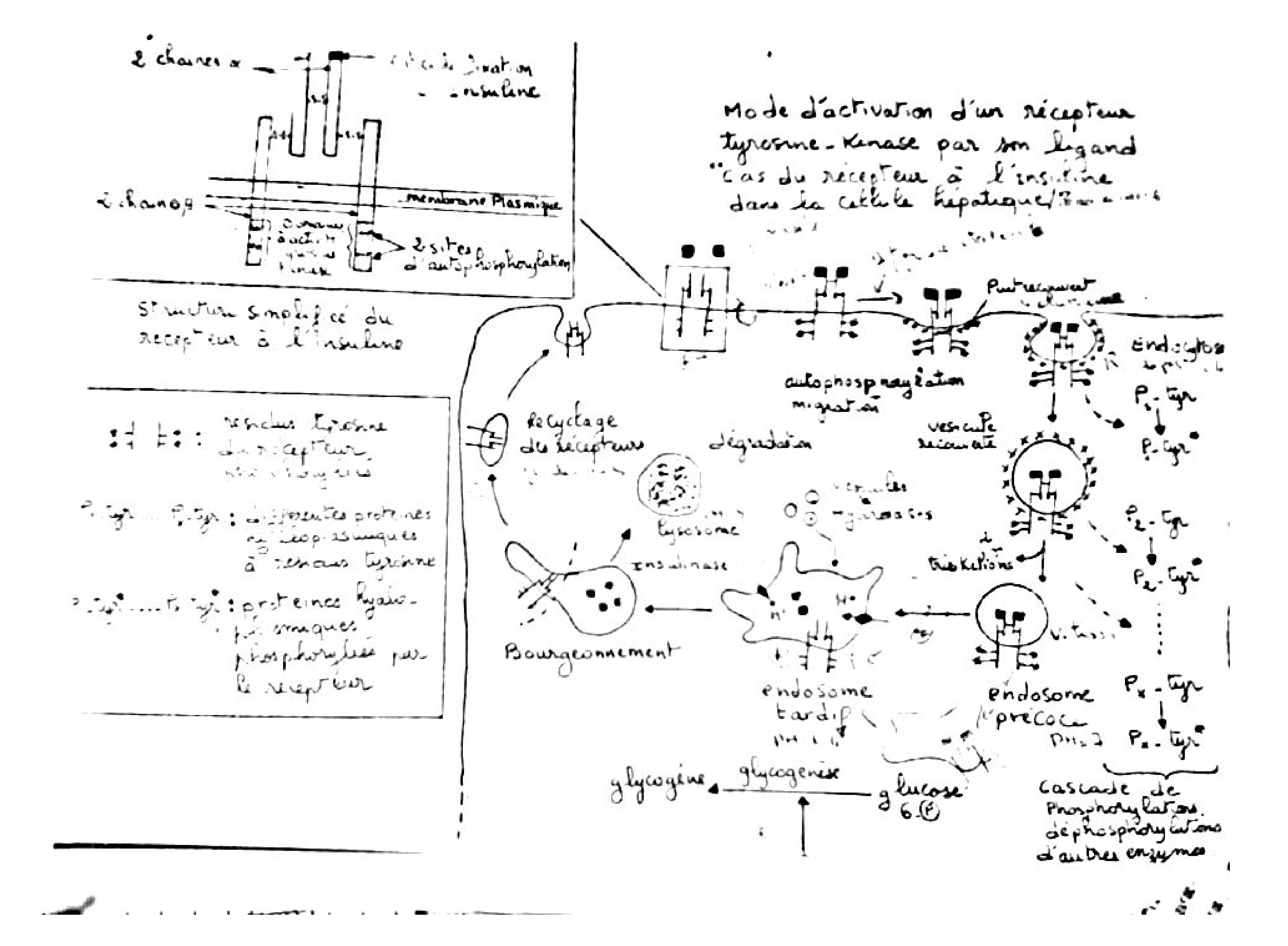
Au glycogénolyse = Réponse c^{lr}

Mode d'activation des c musculaires squelettiques ou c hépatiques selon la voie adenyl cyclase



Mode d'activation du récepteur au glucagon (GPCR - Adenylate cyclase dependant) sur la cellule hépatique

Inactivation du complexe récepteur - ligand par internalisation (endocytose)



2 chaines α
membrane Plasmique
2 sites d'autophosphorylation
Structure simplifiée du récepteur à l'insuline
Mode d'activation d'un récepteur tyrosine-kinase par son ligand
"Cas du récepteur à l'insuline dans la cellule hépatique"
autophosphorylation
migration
endocytose
vesicule recouverte
Recyclage des récepteurs
dégradation
lysosome
insulinase
Bourgeonnement
endosome tardif
endosome précoce
Cascade de Phosphorylations déphosphorylations d'autres enzymes
glycogène
glycogenèse
glucose 6 (P)
différentes proteines cytoplasmiques à résidus tyrosine
proteines hyaloplasmiques phosphorylées par le récepteur

· les récepteurs à activité enzymatique ou liés à des enzymes :

les plus étudiés sont les récepteurs à activité Tyrosine-Kinase.

a- Ligands : → Insuline
→ facteurs de croissance : PDGF, NGF, EGF ...

b. structure chimique du récepteur de l'insuline :

· Glycoprotéine Transmembranaire formée de 2 chaînes α et 2 chaînes β reliées du côté extra cellulaire par des liaisons disulfures (S-S)

les 2 chaînes α portent des sites de liaisons extra cellulaires de 2 molécules d'insulines

les chaînes β portent du côté intra cellulaire des domaines à activité Tyrosine-Kinase (sites d'autophosphorylation.

c. Mode d'activation :

ex : du récepteur de l'insuline (à 2 domaines membranaires) à la surface des cellules hépatiques.

Étapes du mécanisme :

- fixation de 2 insulines sur le récepteur enzyme spécifique.
- Autophosphorylation du récepteur.
- Migration latérale du complexe récepteur - Insuline jusqu'aux puits

recouverts de clathrine.

- Immobilisation puis endocytose dans des vesicules à clathrine.
- le recepteur va céder ses groupements phosphate à des proteines cytosoliques, et phosphorylation de leur résidus Tyrosine (. proteine du métabolisme du glucose
- Acidification de l'endosome, et dissociation du complexe recepteur-Insulin
- Recyclage des recepteurs toujours fonctionnels contenus dans des vesicules vers la M.P par exocytose. et hydrolyse de l'insuline dans des lysosomes

Les recepteurs canaux-ioniques ligands-dépendants :

leur ligands : Neurotransmetteurs → Glycine → GABA → Ach.

<u>Structure chimique</u> :

<u>Ex</u> : recepteur nicotinique de l'Ach au niveau de la cellule musculaire striée ; il possède une structure pentamérique, formé de 5 sous-unités, chaque sous-unité (monomère) est constituée de 4 domaines membranaires (voir schéma)

<u>Mode d'activation</u> :

<u>mécanisme</u> :

- le passage de l'influx nerveux vers les Terminaisons nerveuses induit la dépolarisati de la Mbr. P présynaptique.
- Ouverture des canaux Ca^{+2} potentiels dépendants → entrée de Ca^{+2} passivement
- Exocytose des vesicules à Ach et libération de l'Ach dans la fente synaptique.
- Fixation de l'Ach sur son recepteur ligand dépendant au niveau de la Mbr post. synaptique de la C musculaire
- Ouverture du canal et entrée de ions Na^+ (sortie de K^+ par les canaux K^+ !
  → Dépolarisation <u>locale</u> de la Mbr P de la C musculaire
- Ouverture d'autres canaux Na^+ potentiel Dépendants et entrée de Na^+

Dépolarisation Totale jusqu'aux Tubules T
- Sortie des ions Ca^{+2} du REL vers le cytoplasme → $[Ca^{+2}]$ ↗↗ ⟹ Contraction musculaire

voir Bionote...

Type de canaux	Localisation	effets
canaux Ca^{+2} Voltage dépendants	Terminaison nerveuse	entrée de Ca^{+2} → exocytose de vésicules à Acetylcholine.
canaux Na^{+} ligand-dépendant récepteur nicotinique de l'Ach	Membrane Post-synaptique de la cellule musculaire	- Dépolarisation locale de la membrane musculaire post-synaptique par l'entrée de Na^{+} - Activation de canaux Na^{+} voltage-dépendants.
canaux Na^{+} Voltage dépendants	//	propagation du potentiel d'action ou de la dépolarisation jusqu'aux Tubules T.
canaux Ca^{+2} Voltage dépendants	base des tubules T	- entrée de Ca^{+2} - Activation des canaux Ca^{+2} ligands-dépendants
canaux Ca^{+2} ligand dépendants	Membrane du reticulum sarcoplasmique (REL)	libération du Ca^{+2} dans cytosol.

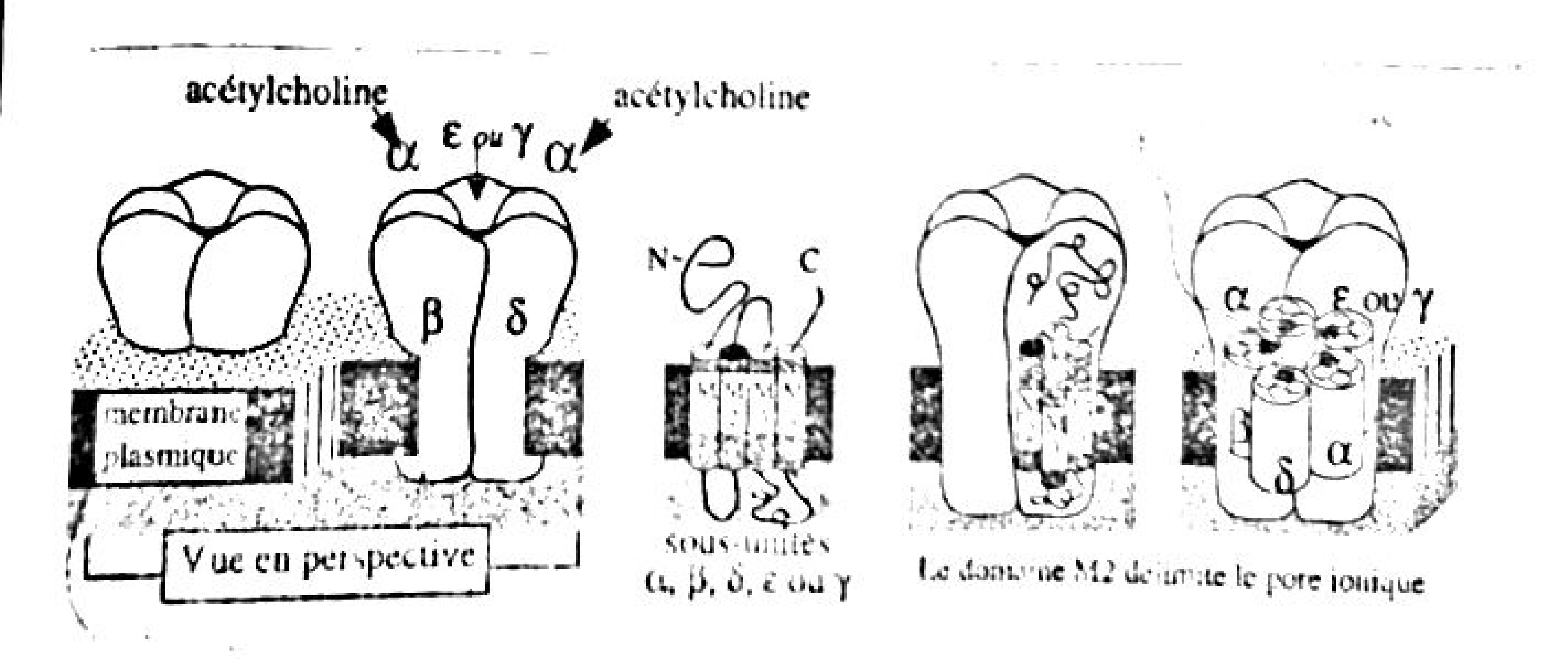
les variétés de canaux ioniques impliquées dans la Contraction musculaire

Citerne terminale
Tubule T
Citerne terminale
Triade

Reticulum sarcoplasmique



Ultrastructure de myofibrilles striée : La TRIADE



Structure moléculaire du récepteur nicotinique à l'ACh

LES RECEPTEURS MEMBRANAIRES

QUELQUES MOLECULES DE SIGNALISATION ET REPONSES CELLULAIRES

TYPE DE RECEPTEUR ET VOIE DE SIGNALISATION		TISSU CIBLE	MOLECULES DE SIGNALISATION	REPONSES PRINCIPALES
GPCR	**ADENYLATE CYCLASE (AMPc)**	Muscle	X Adrénaline	Glycogénolyse
		Cœur	Adrénaline	Augmentation du rythme cardiaque
		Foie	X Glucagon	Glycogénolyse
		Rein	X Vasopressine	Réabsorption d'eau
		Tissu adipeux	Adrénaline ACTH, glucagon	Dégradation des triglycérides
	PHOSPHOLIPASES INOSITOL	Foie	Vasopressine	Glycogénolyse
		Pancréas	Acetylcholine	Sécrétion d'amylase
		Muscles lisses	Acetylcholine	Contraction
		Parois vasculaires	X Vasopressine	
		Plaquettes sanguines	Thrombine	Agrégation
RECEPTEURS ENZYMES CATALYTIQUES		Divers types cellulaires	EGF (facteur de croissance épidermique)	Prolifération cellulaire
			PDGF (facteurs de croissance dérivés des plaquettes sanguines)	Survie, croissance et prolifération cellulaire
			X Insuline	Glycogenèse et synthèse des protéines
		Neurones	NGF (facteur de croissance des nerfs)	Survie, croissance
RECEPTEURS CANAUX		Jonctions neuro-musculaires	X Acétylcholine	Contraction
		Tissu nerveux	GABA (Acide Gamma Amino Butyrique)	Inhibition de la neurotransmission